

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 453/02

(45) 공고일자 1993년06월22일
(11) 공고번호 특1993-0005446

(21) 출원번호	특1986-0000706	(65) 공개번호	특1986-0006463
(22) 출원일자	1986년02월03일	(43) 공개일자	1986년09월11일
(30) 우선권주장	697,943 1985년02월04일 미국(US)		
(71) 출원인	에이. 에이취. 로빈스 캄파니, 인코포레이트 존 찰머스 고든 미합중국 버지니아 23261-6609 리치몬드 커밍즈 드라이브 1405		
(72) 발명자	영색로 미합중국 버지니아 23229 리치몬드 타마라크 로우드 200		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김혜원 (책자공보 제3307호)

(54) 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노 벤즈아미드의 제조방법

요약

내용 없음.

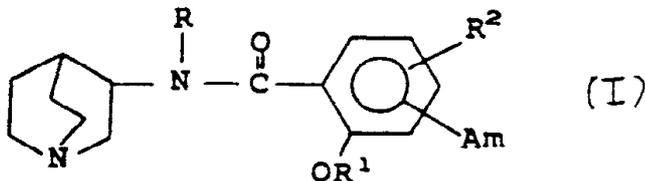
명세서

[발명의 명칭]

2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일) 아미노 벤즈아미드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 위운동 및 제토 약물 특성이 있는, 하기 일반식 (I)의 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드 및 이의 강한 무기산 부가염의 신규한 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서, R은 수소 또는 저급 알킬이고, R¹은 저급 알킬이며, R²는 수소, 할로 또는 저급 알콕시이고, Am은 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다. 강한 무기산으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 또는 메탄설폰산 등을 들 수 있다.

본 발명은 공정은 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 등의 N,N'-디알킬카보디이미드 축합제를 사용하여 3-아미노퀴누클리딘의 강한 무기산염 또는 저급 알킬 치환된 3-아미노퀴누클리딘을 아미노 벤조산 유도체와 반응시켜 50 내지 90용적%의 피리딘과 50 내지 10용적%의 물로 이루어진 매질 중에서 벤즈아미드를 생성시키는 것이며, 여기서, 반응하는 동안 3-아미노 퀴누클리디닐 라디칼에 대한 강산의 당량비는 1 : 1이다. 본 발명의 생성물은 항상 벤젠환상에 2-메톡시라디칼과 아미노 라디칼을 가지며, 벤젠환상이 기타의 라디칼을 가질 수 있으며, 본 명세서에 상기와 같이 또는 퀴누클리디닐 치환된 아미노 벤즈아미드로서 다양하게 칭한다.

특정한 유기 용매 중에서 축합체로서 N,N-디알킬 카보디아드를 사용하여 카복실산과 아민으로부터 아미드를 제조하는 방법은 일반적으로 공지된 방법이다. 그러나, 피리딘과 물을 사용하는 방법은 일반적인 관계가 아니다. 또한, 본 발명의 벤조산은, 반응하는 동안 손상되지 않아야 하고 축합반응되지 않아야 하는 아미노 그룹에 의해 치환된다. 피리딘 중에서 용해도가 높은 2-알콕시-아미노벤조산은 아직 공지되지 않았다.

미합중국 특허 제4,088,639호에는, 5 내지 50℃, 바람직하게는 실온에서 물 중에서 또는 물과 수용성 유기용매(예 : 피리딘, 테트라하이드로푸란, 디옥산 등)로 형성된 혼합물 중에서 DCC를 포함한 카보디이미드를 사용하여, 고분자 아데닌 유도체의 아민 그룹에 의해 작용성으로된 아데닌 유도체의 카복실산 그룹간의 축합반응이 기술되어 있다. 상기 특허에 있어서, 물에 대하여 예시된 피리딘의 양은 본 발명의 피리딘 양의 범위 밖이고 이보다 적으며 반응물은 고분자 성질이다.

프랑스 특허 제2,529,548호에는 벤즈아미드 잔기 상에서 아미노 라디칼에 의해 치환된 N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)벤즈아미드(수율 : 15 내지 38%)의 제조방법이 기술되어 있다. 이 특허에는, 디메틸포름아미드와 트리에틸아민 중에서 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산, 3-아미노퀴누클리

딘 디하이드로 클로라이드 및 에틸 클로로포르메이트를 반응시켜 4-아미노-N-(1-아자비사이클로 [2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-2-메톡시벤즈아미드 말레에이트를 15%의 수율로 제조한 후, 이의 염을 제조하는 방법이 기술되어 있다. 기술된 제조방법은 N,N'-디알킬카보디이미드를 사용하지 않는다. 대조적으로, 본 발명은 피리딘 수용액 중에서 3-아미노퀴누클리딘의 단일 양성자화 강산염을 사용한다.

1984년 4월 6일 출원된 미합중국 특허원 제597,275호에는, 촉합제로서 1, 1-카보닐디이미다졸을 사용하여 테트라하이드로피란 중에서 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산과 3-아미노퀴누클리딘을 반응시켜 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로 [2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤조아미드를 제조하는 방법이 기술되어 있다. 이 방법은 수득하기 어려운 3-아미노퀴누클리딘의 유리 염기를 필요로 하며, 촉합체가 독성이 있어서 대규모 제조에는 비실용적이다.

특히, 본 발명은 항상 고수율 및 고순도로 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로 [2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤조아미드를 경제적으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

일반식 및 본 명세서와 특허청구범위내의 부호의 정의에서, 하기 어휘는 다음과 같은 의미를 갖는다.

“저급 알킬”은 탄소수 8이하의 직쇄 및 측쇄 라디칼을 포함하며, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 아밀, 헥실, 헵틸 및 옥틸 라디칼 등이 있다. “저급 알콕시”는 -O-저급 알킬이다.

“할로” 또는 “할로겐”은 달리 정의하지 않는 한 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

“N,N'-디알킬카보디이미드”는 이 일반명에 속하는 어떠한 촉합체도 포함되며, 특히 N,N-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 및 N,N'-디이소프로필카보디이미드로 예시되는 수불용성 우레아인 부생성물을 생성시킨다.

전술한 위운동 약물학적 활성은 하기 방법으로 측정하는데, 이 방법에서는 래트에서 시험 음식물이 공복으로 되는 속도를 대조물과 비교하여 관찰한다[참조 : Droppleman, D., Gregory, R., and Alphin, P., J. Pharmacological Methods 4(3) 227-30(1980)].

제토 특성은 화합물을 하기의 젠과 엔조르 및 레오나드 등의 공정으로 시험할 때 나타난다.[참조 : Chen and Enxor, J. Pharmac. Exp. Ther. 98, 245-250(1950) and Leonad, A. et. al, J. Pharmac. Exp. Ther. 154, 339-345(1966)].

백금 항암제의 투여로 인한 구토를 억제시킬 때의 제토 특성은 문헌[참조 : Gylys, J. A., in Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 23, No. 1, Jan, 1979, pp61-68]에 기술된 방법을 다음과 같이 변형시켜 측정한다. 단식시키지 않는 개(두가지 성별)에게 시스플라틴(시스-디아민디클로로 백금)을 정맥내로 3mg/kg 용량으로 투여한다. 시스-백금을 투여한지 90분후, 식염수의 시험약물을 2ml/kg 용량으로 정맥내로 투여한다. 대조 그룹의 개에게 시스플라틴을 투여한지 90분 후에 시험 약물 없이 식염수를 투여한다. 대조 그룹에 대해 관찰된 구토 에피소드와 비교하여 구토 에피소드의 수를 세면서 4시간 동안 계속 개를 관찰한다.

본 발명의 방법은 N,N'-디알킬카보디이미드 촉합제를 3-아미노퀴누클리딘 단일강산 부가염(즉, 강산 : 퀴누클리딘 질소의 비는 1 : 10이다) 및 2-알콕시-아미노 벤조산의 피리딘-물 용액(여기서, 반응하는 동안 피리딘 : 물의 비는 약 50 : 50용적% 내지 약 90 : 10용적%일 수 있다)에 가하면 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로 [2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤조아미드를 촉합제의 비경제적인 손실 없이 약 24시간 이하의 적당한 시간 동안 매우 고수율로 제조할 수 있다는 발견을 근거로 한다.

이러한 비교적 비경제적인 반응물(즉, 3-아미노퀴누클리딘 및 아미노벤조산)을 목적인 젠조아미드로 전환시키는 경제적인 공정에 대한 연구에서, 일반식(1)의 화합물을 제조하는데 사용되는 2-알콕시-아미노벤조산은 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 및 염기성 용매(예 : 트리에틸아민 또는 N-메틸 모르폴린)같은 기타의 통상적인 용매에 비하여 피리딘 중에서 용해도가 비교적 높으며, 이러한 피리딘 용액을, 3-아미노퀴누클리딘 단일 강산 염을 포함하며 3-아미노퀴누클리딘의 2강산염을 단일염으로 전환시킬때 생성되는 염화나트륨 같은 염을 함유할 수 있는 수용액과 혼합할 때, 비교적 높은 %의 반응물을 갖는 세번째 신규 용액(이는 촉합제를 가하기 전에 제조 및 사용하는 것이 유리하다)이 생성되는 것으로 밝혀졌다.

하기 실시예를 근거로 한 표 1의 자료는, 양성자 : 퀴누클리딘 질소, 즉 강산 : 퀴누클리딘 질소의 비가 2 : 1(이때, 수율은 이론치의 오직 41 내지 66%이다)일때에 비하여 약 1 : 1일 경우 이론치의 약 85 내지 95%라는 높은 수율을 약 24시간 동안의 반응시간안에 얻을 수 있음을 입증한다. 또한, 양성자 비가 약 1 : 1보다 크면 반응은 상당한 시간동안내에 종결되지 않고, 반응을 종결시키기 위해 반응 시간을 연장한다면 훨씬 더 많은 DCC가 필요함을 알 수 있다. 다른 결과는 양성자 : 퀴누클리딘 질소비가 약 10만 : 1이면 N,N'-디알킬카보디이미드가 신속히 파괴됨을 나타낸다.

이 공정에 포함된 반응을 구체적으로 설명하는 화학식은 표 2에 나타낸다.

[표 1]

수율에 대한 양성자 : 퀴누클리딘 질소비의 영향

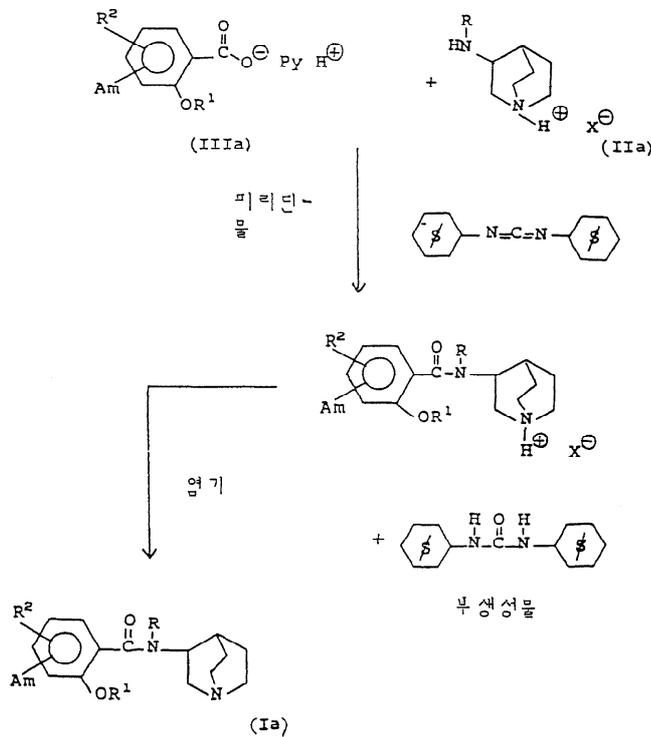
화합물 실시예번호	H ⁺ : 퀴누클리딘-N 당량비	DCC : 3-아미노 퀴누클리딘 몰비	피리딘 : 물 용적%비	반응시간 (시간)	(이론치의 %) 벤즈아미드수율 (%)
1	1 : 1	1.75 : 1	77.5 : 22.5	72(a)*	84
2	1 : 1	1.63 : 1	78.7 : 21.3	22(a)	94
3	1 : 1	2.6 : 1	50 : 50	84(a)*	89
4	1 : 1	1.45 : 1	88 : 22	24(a)	95
5(비교)	2 : 1	1.8 : 1	81 : 19	21(b)	41.5
6(비교)	2 : 1	2.1 : 1	85 : 15	24(b)	65.5

(a) 3-아미노퀴누클리딘의 잔류량은 거의 없음.

(b) 상당한 양의 3-아미노퀴누클리딘이 잔류함.

* 반응의 종결을 위해 필수적인 것은 아니지만 편의상 1주일 이상 반응 혼합물을 접촉시키는 시간을 포함한다.

[표 2]



그러므로, 본 발명의 주요한 목적은 3-아미노퀴누클리딘과 2-알콕시-아미노벤조산을 단일위 동물의 재토 및 위 공복제로서 극히 유효한 2-알콕시-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드로 효과적 및 경제적으로 전환시키는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드를 제조하는 데에 유용한, 비교적 고농도의 2-알콕시-아미노벤조산과 3-아미노퀴누클리딘을 갖는 피리딘-물 용액을 제공하는 것이다.

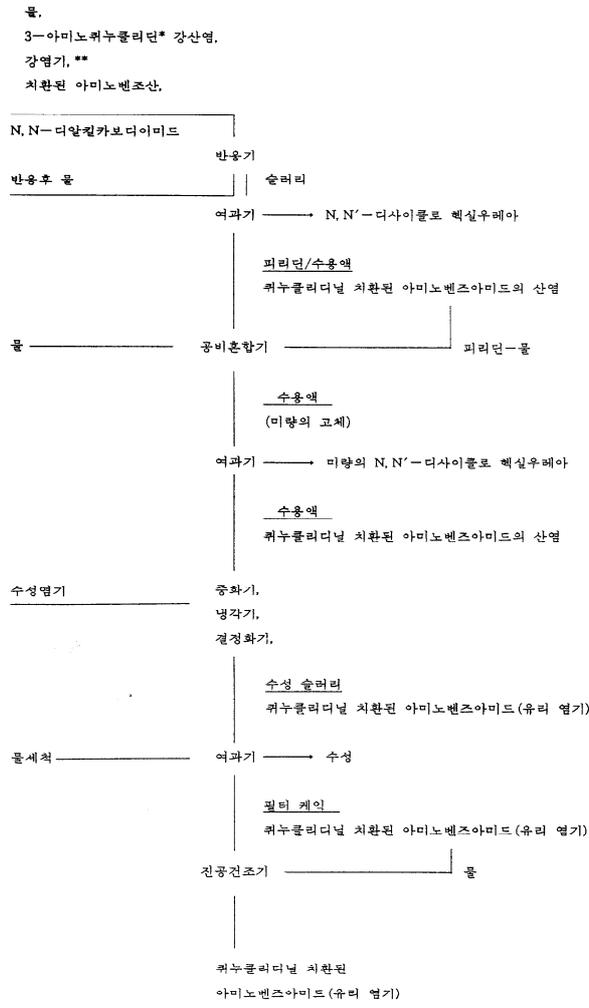
또다른 목적은 본 분야의 전문가에게는 명백할 것이고 또한 하기에서 명백해질 것이다.

표 3은 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드의 유리 염기를 제조하는 방법(이 방법은 가장 비경제적인 출발물질인 3-아미노퀴누클리딘 염을 기준으로 하여 항상 일정하게 이론치의 85 내지 95% 수율을 제공한다)을 구체적으로 설명하는 상세한 공정을 도식화한 것이다. 예시된 촉합체는 DCC이다. 이 공정의 실행 가능성은 신규한 고농도 반응물의 피리딘-물 용액의 사용 및 3-아미노퀴누클리딘 강산염을 이의 단일양성자화 비율로 사용하는 것을 포함하는 인자의 조합에 따른다.

표 3의 흐름도에서, 공정의 조작에 벤즈아미드의 유리염기의 최종 분리를 나타내는 주요 반응 단계를 넘어 연장되며, 물에 대해 50 내지 90용적%의 피리딘을 초기에 사용하고 양성자 : 퀴누클리딘 질소의 비가 약 1 : 10이면 소비되는 디알킬카보다이미드의 양, 반응속도, 단위 용적당 생산성, 공정 전체의 출발물질로 부터의 수율 및 순도에 영향을 주며 공정 전체의 비반응 출발 물질을 분리시킬 필요성이 적어진다.

[표 3]

공정을 구체적으로 설명하는 흐름도.

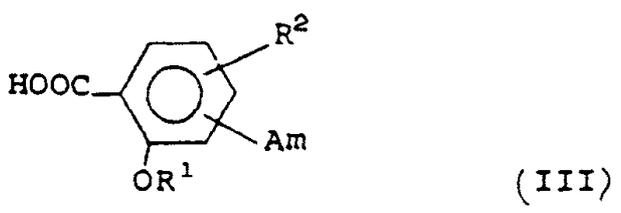
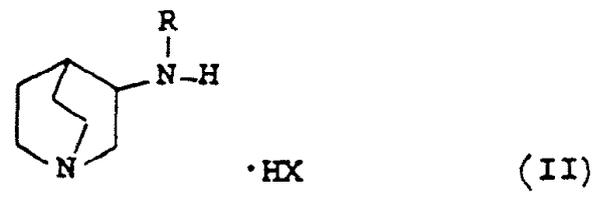


* 또는 저급 알킬 유도체

** 양성자 : 퀴누클리딘 질소의 비를 1 : 1로 조정할 필요가 있을 경우의 강한 염기

*** 퀴누클리딘 치환된 아미노벤즈아미드를 용해할 필요가 있을 경우의 물

반응전에, 즉 축합체(예 : DCC)를 가하기 전에, 피리딘, 물, 하기 일반식(II)의 아미노벤조산 화합물(여기서, 3-아미노퀴누클리딘 단일 강산염의 양은 약 5 내지 15중량%이고, 아미노벤조산의 양은 약 5 내지 15중량%이며, 피리딘 : 물의 용적비는 50 : 50 내지 90 : 10이다)로 이루어진 신규 용액을 제조하는 것이 바람직하다.



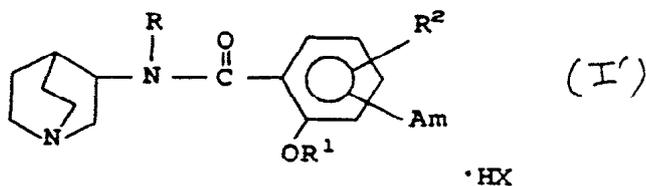
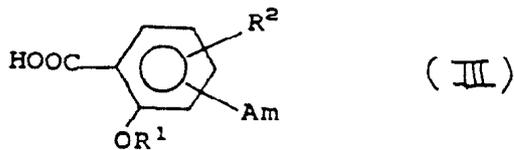
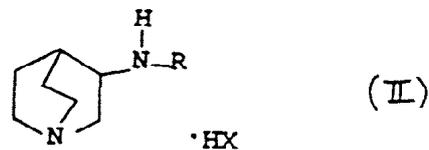
상기식에서, R은 수소 또는 저급 알킬이고, R¹은 저급 알킬이며, R²는 수소, 할로 또는 저급 알콕시이고, Am은 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다. 신규 용액은 강염기(바람직하게는 수성 알칼리 금속 염기)를 3-아미노퀴누클리딘의 2 강산염(바람직하게는, 예를들면 3-아미노퀴누클리딘 디하이드로클로라이드)의 수용액에 가하여 3-아미노퀴누클리딘 단일 강산염 용액을 생성시키고, 수용

액을 아미노벤조산의 피리딘 용액과 혼합시켜 두 반응물의 용액을 생성시킴으로써 제조하는 것이 바람직하다.

포괄적으로 설명하면, 최초 반응 단계를 넘어서 후처리 및 유리 염기의 초종 분리를 포함하는 것으로 연장될 때 본 발명의 전체 공정은, 바람직하게는 강염기와 디하이드로클로라이드 염을 반응시켜 제조한 상기 일반식(II)의 3-아미노퀴누클리딘의 단일양성자화 강산염을 피리딘 50 내지 90용적%와 물 50 내지 10용적%의 용액중에서 N,N'-디알킬카보디이미드 촉합체(예 : DCC)를 사용하여 상기 일반식(III)의 2-알콕시-아미노벤조산 유도체와 반응시켜 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드 산 부가염을 제조하고, 필요시 물을 가하여 상기 벤즈아미드 산 부가염을 용해시키고, 여과하여 부생성물인 N,N'-디알킬 우레아를 제거하여 피리딘, 물 및 상기 벤즈아미드의 산 부가염으로 이루어진 용액을 제조하고, 피리딘을 공비 제거하고 산 염을 분리시키거나 또는 산 염을 강염기로 중화시킴으로써 더욱 정제시킨 후, 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드의 유리 염기를 통상적인 방법으로 분리시키는 단계로 이루어진다. 필요시, 유리 염기는 동일한 산부가염으로 전환되거나 다른 산 부가염(예 : 말레에이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 하이드로브로마이드 등)으로 전환될 수 있다.

본 발명은 하기의 신규한 단계-단독 또는 연속적인 조합(즉, 1단계만, 1 및 2단계만, 또는 1, 2 및 3단계) 및 촉합체를 가하기 전에 1단계에서 제조한, 전술한 신규의 반응물 용액을 포함한다.

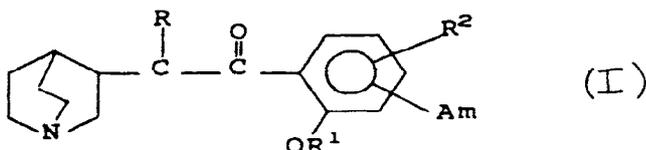
1단계, 하기 일반식(II)의 3-아미노퀴누클리딘 산 부가염을 피리딘 : 물의 용적비가 50 : 50 내지 90 : 10일 수 있는 피리딘-물 용액 중에서 촉합체인 N,N'-디알킬카보디이미드의 존재하에 약 0 내지 50°C에서 하기 일반식(III)의 아미노벤조산 유도체와 반응시킨 피리딘, 물 및 하기 일반식(I')의 N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드 산 부가염 및 부생성물인 N,N'-디알킬우레아로 이루어진 혼합물을 제조한다.



상기식에서, R은 수소 또는 저급 알킬이고, X는 강한 무기산의 음이온이며, HX : 퀴누클리딘 질소의 당량비는 약 1 : 1이고, R¹은 저급 알킬이며, R²는 수소, 할로 또는 저급 알콕시이고, Am은 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

2단계, 필요시 1단계에서 제조한 혼합물을 물로 희석하여 침전된 상기 벤즈아미드 산부가염을 용해시키고, 부생성물인 N,N'-디알킬우레아를 분리하여 상기 벤즈아미드 산 부가염의 피리딘-물 용액을 수득하고, 바람직하게는 강압하에서, 경우에 따라 공비시키는 동안 물을 가하면서 피리딘-물 공비 혼합물로서 피리딘을 제거하고, 소량의 N,N'-디알킬우레아를 분리하여 상기 벤즈아미드 산 부가염의 수용액을 제조한다.

3단계, 강염기를 2단계에서 제조한 수용액에 가하여 산부가염을 중화시키고, 냉각시켜 결정화를 촉진시킨 다음, 결정을 여과, 세척 및 건조시켜 하기 일반식(I)의 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤조아미드의 유리 염기를 수득하며, 이는 물과 화합될 수 있다.



상기식에서, R, R¹, R² 및 Am은 상기에서 정의한 바와 같다.

하기 설명은 상기 공정에 적용할 수 있다.

1단에서, 수용액중 단일 양성자화 3-아미노퀴누클리딘(또는 이의 유도체) 강산 부가염은 2양성자화 강산무기산염, 바람직하게는 디하이드로클로라이드 염을 물에 용해시키고, 수용액중의 약 1당량의 강염기, 바람직하게는 수산화나트륨 용액을 가하여 제조하는 것이 편리하다. 2-메톡시-아미노벤조산 유도체를 바람직하게는 반응을 위해 필요한 피리딘에 용해시키고 수득한 용액을 상기 수용액과 혼합

하여 세번째 용액을 수득한다. 전술한 반응물, 즉 일반식(II)와 (III)의 화합물은 이때 총용액의 10 내지 30중량%로 존재해야 하며(올당량 중량은 거의 같으므로 각각은 약 5 내지 15중량%로 존재할 것이다), 피리딘과 물은 피리딘 : 물의 비가 50 내지 90용적% : 50 내지 10용적%, 바람직하게는 약 75 내지 85용적% : 15 내지 25용적%가 되도록 유지되어야 한다. N,N'-디알킬카보디이미드(예 : DCC)를 용액에 가하고, 반응온도는 벤즈아미드로 전환되는 시간동안(일반적으로 약 10 내지 24시간 또는 그 이하가 필요하다) 0 내지 50°C, 바람직하게는 약 25°C로 유지한다. 더욱 높은 피리딘 : 물의 비에서는 필요한 N,N'-디알킬카보디이미드의 양은 더 적어진다.

2단계에 있어서, 1단계에서 제조한 피리딘-물 혼합물을 물로 희석시키면 용해되지 않은 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드 산 부가염이 용해되고, 사용되지 않은 촉합체가 가수분해되고, 디알킬우레아의 대부분을 제거하기 위한 여과에 앞서 부생성물인 N,N'-디알킬우레아(예 : N,N'-디사이클로헥실우레아)의 침전이 촉진된다. 전술한 바와 같은 공비단계(이는 디알킬우레아를 추가로 침전시킨다)로 피리딘을 제거하며, 이는 감압 및 감온에서 수행하는 것이 바람직하다.

3단계에서, 벤즈아미드산 부가염을 함유하는, 2단계에서 제조한 수용액을 중화시키고 냉각시킨 후, 수득한 결정의 여액의 pH가 약 8 내지 9로 될때까지 물로 세척하면서 통상적인 방법으로 여과한다. 이어서 결정을 감압에서 약 25 내지 100°C에서 건조시켜 목적인 건조 상태를 수득한다.

하기 실시예 1 내지 4, 7, 8 및 전술한 설명과 도표는 본 발명의 공정을 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 범주가 이로 제한되지는 않는다. 비교실시예 5 및 6은 본 발명의 공정을 본 발명의 범주외의 공정과 비교하기 위한 것이다.

[실시예 1]

N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미노, 하이드로클로라이드[1 : 1]피리딘 및 물과의 조 혼합물중의 표제 화합물을 제조

1, 180g(5.9mol)의 퀴누클리딘 디하이드로클로라이드를 1.4 l의 물에 용해시키고 462g(5.9mol)의 51% 수성 수산화나트륨과 400g의 얼음을 가하여 제조한 교반된 혼합물에, 8 l의 피리딘중에 1352.4g(6.3 mol)의 4-(N-메틸아미노)-5-클로로-2-메톡시벤조산을 함유하는 용액을 가한다. 혼합물을 21°C로 냉각시키고, 1,440g(7.0mol)의 DCC를 가한다. 냉각을 중지하고 온도를 1시간 후에 28°C로 올린후 다시 3시간 후에 25°C로 내린다. 추가의 500g(2.36mol)의 DCC를 가하고 혼합물을 하루방동안 교반한다[TLC(메탄올중 15% 수산화암모늄)분석 결과, 약간의 3-아미노 퀴누클리딘이 반응되지 않았음이 나타난다]. 농염산(15ml)을 가하고 혼합물을 1/2시간 동안 교반한다. 추가의 DCC 200g(1.0mol)을 가하고 혼합물을 48시간 동안 교반한다. TLC결과, 3-아미노퀴누클리딘이 모두 반응되었음이 나타난다(TLC 공정은 실시예 2 참조)

[유리 염기의 분리 및 모노하이드로클로라이드 염으로의 재전환]

혼합물을 물을 사용하여 40 l로 희석시키고, 하루밤 동안 교반한 후 여과하여 N,N'-디사이클로헥실우레아를 제거한다. 필터 케익을 3 l의 물로 세척한다. 22 l에 달하는 적갈색 여액을 10 l로 농축시킨다. 3 l의 물과 200g의 활성 목탄을 가하고 혼합물을 하루방동안 교반한 후 여과하여 목탄을 제거한다. 여액에 470g(6.0mol)의 51.1% 수성 수산화나트륨을 적가하고(적가를 통하여 표제 화합물의 유리 염기가 부분적으로 핵 결정된다) 다량의 침전물을 수득한다. 혼합물을 여과하고 필터 케익을 진공 오븐에서 건조시켜 1665g의 표제 화합물의 유리 염기를 수득한다. 유리 염기를 6.7 l의 이소프로필 알코올에 용해시키고 용액을 여과한다. 428ml의 농염산을 교반하여 여액에 가한다. 침전물을 수집하고 흡인여과 및 질소대기하에 1.5 l의 이소프로필 알코올로 세척하고 고진공하에 75°C에서 하루방동안 건조시킨다. 백색 분말 형태의 하이드로클로라이드의 염의 수율은 1784g(84%)이다.

C₁₆H₂₃N₃O₂Cl₂에 대한 원소 분석.

계산치 : C53. 34 H6. 44 N : 11. 66

실측치 : C53. 42 H6. 57 N : 11. 61

[실시예 2]

4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-2-메톡시벤즈아미드 모노하이드로 클로라이드 일수화물 피리딘-물 혼합물중 표제 하이드로클로라이드의 제조

교반기가 있는 반응기에 11 l의 물, 7.30kg(36.7mol)의 3-아미노퀴누클리딘 디하이드로클로라이드, 및 2.93kg(36.7mol)의 50% 수산화나트륨과 2.44kg의 분쇄 얼음을 혼합시켜 제조한 용액을 가하여 3-아미노퀴누클리딘 모노하이드로클로라이드의 용액을 제조한다. 냉각된 반응기 용액(30°C)에서 45 l의 피리딘과 8.12kg(40.3mol, 즉 3-아미노퀴누클리딘에 비해 과량의 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산을 가하고, 추가로 10 l의 피리딘을 사용하여 모든 후자의 용액을 세척하여 반응기에 넣는다. 냉각을 멈추고 반응 혼합물을 1/2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 8.93kg(43.0mol)의 따뜻한 용융된 DDC를 가하고 혼합물을 25°C에서 6시간 동안 교반한다. 하기 방법으로 실리카겔판상에서 메탄올중 15% 수산화암모늄을 사용하여 샘플을 TLC분석하면 미반응 3-아미노퀴누클리딘이 존재함이 나타난다[참조 : P. Haefelfinzer in J. of Chromatography, 48(184) 1970]. 추가로 3.48kg(16.8mol)의 DCC를 가하고 혼합물을 16시간 동안 교반한다. TLC 시험을 반복하면 어떠한 3-아미노퀴누클리딘도 존재하지 않음이 나타난다.

[유리 염기를 수득하기 위한 생성물의 후처리]

반응 혼합물을 46 l의 물을 가하여 희석시킨다. 혼합물을 수시간동안 교반한 후 진공여과하여 부생성물인 N,N'-디사이클로 헥실우레아를 제거한다. 여액을 25inHg에서 진공증류하여 피리딘을 제거한다. 포트 온도가 50°C로 올라가면, 추가로 18 l의 물을 가하고 포트 온도가 65°C로 될때까지 진공

증류를 계속한다. 진공을 해제하고 6 l의 물을 혼합물에 가하여 침전된 생성물 즉, 하이드로클로라이드 염을 용해시킨다. 혼합물을 여과하여 소량의 즉, 하이드로클로라이드 염을 용해시킨다. 혼합물을 여과하여 소량의 비용해된 고체를 제거한다. 여액을 15°C로 냉각시키고 2.93kg(36.6mol)의 50% 수산화나트륨을 가하여 표제 화합물의 유기 염기를 침전시킨다. 혼합물을 10°C로 냉각시키고 여과한다. 필터 케익을 여액의 pH가 8 내지 9로 낮아질때까지 물로 세척한다. 회백색의 고체를 25inHg 진공하에 100°F에서 16시간 동안 건조시켜 15중량%의 물을 함유하는 12.965kg의 유리 염기 수화물을 수득한다.

[하이드로클로라이드 염으로의 재전환]

유리 염기 수화물을 50 l의 이소프로필 알코올에 가하고 혼합물을 50°C로 가온시킨 후 여과하여 소량의 백색의 불용성 침전물을 제거한다. 추가로 15 l의 이소프로필 알코올을 전이 및 세척에 사용한다. 정화된 여액을 15°C로 냉각시키고 2.96 l의 37% 염산 수용액을 서서히 가한다. 혼합물을 26시간 동안 냉각시키고 백색의 고체를 진공여과하여 수집한다. 일정한 중량으로 건조시킨후, 12.56kg의 표제 모노하이드로클로라이드 일수화물을 수득하며, 이는 총 수율(제한하는 반응물 3-아미노퀴누클리딘 하이드로클로라이드를 기준으로 하였을때)이 94%이고 융점이 154 내지 156°C이다.

C₁₅H₂₃N₃O₂C₂에 대한 원소 분석.

계산치 : C49. 46 H6. 64 N : 11. 54

실측치 : C49. 38 H6. 44 N : 11. 46

[실시예 3]

4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-2-메톡시벤즈아미드 피리딘-물 혼합물중의 표제 화합물의 하이드로클로라이드의 제조

10.8g(0.0535mol)의 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산을 함유하는 60ml의 피리딘 용액에, 2g(0.05mol, 50% 수성)의 수산화나트륨을 60ml의 물에 가한 후, 이 수산화나트륨 용액에 10g(0.05 mol)의 3-아미노퀴누클리딘 디하이드로클로라이드를 가하여 제조한 3-아미노퀴누클리딘 모노하이드로클로라이드를 함유하는 수용액을 가한다. 생성 용액에 12.4g(0.0585mol)의 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드를 가한다. 실온에서 하루밤동안 교반한 후, 미반응 3-아미노퀴누클리딘이 존재하고 추가로 5.15g(0.0243mol)의 DCC를 가한다. 실온에서 다시 8시간 동안 교반한 후, 추가로 10.3g의 DCC를 가하고 혼합물을 주말에 걸쳐서(약 60시간)교반한다.

[유리 염기의 분리]

반응 혼합물을 여과하여 N,N'-디사이클로헥실우레아 부생성물을 제거하고, 케익을 물로 세척하여 여액을 만든다. 여액은(실시예 2에서 기술한 방법을 사용하여 TLC 분석하면) 소량의 미반응 3-아미노퀴누클리딘이 존재함을 나타낸다. 피리딘을 증발 제거하고 필요시 물을 가한다. 수성 잔사를 여과하여 소량의 검상 고체를 제거한다. 여액을 염기성으로 만들고 핵 결정시킨다. 침전물을 수집하고 물로 3번 세척한후 실온 및 0.05mmHg 진공에서 약 2시간 동안 건조시켜 14.6g의 생성물을 수득하며, 이는 NMR 분석에 의하여 벤즈아미드 1몰당 약 1몰의 물을 함유하는 것으로 측정되었다. 일수화물 조성물을 기준으로 한 수율은 89%이다.

[실시예 4]

4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-2-메톡시벤즈아미드 모노하이드로 클로라이드, 일수화물 피리딘-물 혼합물중 표제 하이드로클로라이드의 제조

1.8 l의 물중 1.2kg(6mol)의 3-아미노퀴누클리딘 디하이드로클로라이드(99.5%순도) 용액에 630mol의 물중 240g(6.0mol)의 수산화나트륨 용액을 가한다. 생성 용액(수욕에서 냉각된)에 8.0 l의 피리딘중 1.34kg(6.5mol)의 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산(순도 98%)용액을 가한다. 추가로 1 l의 피리딘을 사용하여 세척하여 용액을 넣는다. 온도를 28°C로 올린후 수욕을 사용하여 20°C로 내린다. 혼합물에 1.47kg(7.0mol)의 DCC(순도 98%)를 약 15 내지 23°C로 냉각시키면서 가한다. 반응 혼합물을 하루밤동안 교반한 후 다시 500g(2.4mol)의 DCC를 가한다. 반응 혼합물을 약 25°C에서 5시간 동안 교반한 후 오직 극소량의 미반응 3-아미노-퀴누클리딘이 잔류한다. 혼합물을 3 1/2시간 이상동안 교반한 후 3.0 l의 물을 가한다. 하루밤동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 소결된 유리상에서(여과지는 붕괴된다) N,N'-디이클로 헥실우레아를 제거한다. 모든 미량의 황색이 없어질때까지 필터 케익을 세척한다. 여액과 세척액을 합한 총 용량은 21 l이다. 석광증발기를 사용하여 용적을 6.5 l로 줄인다. 용적을 26" 수은 진공하에 4.0 l로 더 줄인다. 농축액에 6 l의 n-프로필 알코올을 가한다. 하루밤 동안 방치한 후 결정들(어렵게) 여과하고 4 l의 이소프로필 알코올과 300ml의 물의 따뜻한 혼합물에 용해시킨다. 혼탁한 용액을 신속히 여과하여 약간의 불용성 불순물을 제거한다. 여액을 냉각시키고 4 l의 이소프로필 알코올로 희석시킨다. 침전물을 여과하여 수집한다. 매번 여액(모액)을 농축시켜 두번째 및 세번째 결정 덩어리를 수득한다.

[유리 염기로의 전환]

고체를 합하여 극소량의 물에 용해시키고 수산화나트륨을 가하여 유리 염기로 전환시킨다. 유리 염기를 여과하여 분리한다.

[하이드로클로라이드염으로의 재전환]

유리 염기를 이소프로필 알코올에 용해시키고 용액을 농염산으로 처리한다. 냉각시키면 하이드로클로라이드염이 침전된다. 염을 5ml/g의 90% 이소프로필 알코올로부터 재결정한다. 모든 덩어리로부터 수득한 표제 생성물의 총 수율은 이론치의 95%이다.

[비교 실시예 5]

N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸아미노벤즈아미드 하이드로 클로라이드(1 : 1)

200ml의 피리딘중 36g(0.167mol)의 4-메틸아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산의 교반 용액에 60ml의 물 중의 32g(0.167mol)의 3-아미노퀴누클리딘 디하이드로클로라이드의 수용액을 가하여 투명한 용액을 수득한다. 용액을 차가운 수욕에서 냉각시키고 20ml의 피리딘중 41.30g(0.201mol)의 DCC용액을 30분에 걸쳐서 적거한다. 혼합물을 실온에서 7.7시간 동안 교반하고 40ml의 피리딘중 27.5g(0.134mol)의 DCC를 가한다. 혼합물을 실온에서 하루방동안 교반한다. N,N'-디사이클로헥실우레아 부생성물을 여과하여 제거하고 약 600ml의 물로 세척한다. 여액을 증발 건조시키고 잔사를 물과 함께 가열한다. 혼합물을 여과하고 불용성 물질을 뜨거운 물로 세척한다. 여액을 농염산으로 pH 2 내지 3으로 산성화시키고 매번 200ml의 메틸렌 클로라이드로 2회 추출한다. 50% 수성 수산화나트륨을 사용하여 수용액을 pH 10 내지 12로 조정하고 용액을 매회 250ml의 메틸렌 클로라이드로 2회 추출한다. 추출물을 합하여 200ml의 포화 염화나트륨으로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨후 활성 목탄으로 처리하고 여과한다. 여액에 150ml의 이소프로필 알코올을 가하고 용액을 증발시키고 51g의 오일을 수득한다. 오일을 150ml의 뜨거운 이소프로필 알코올에 용해시키고 농염산으로 처리하여 슬러리를 생성시킨다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한후 300ml의 무수아세톤을 가한다. 추가로 교반한 후, 고체를 수집하여 무수 아세톤으로 2회 세척하고 질소 스트림하에 건조시켜 34.8g의 무수 고체로 수득한다. 고체를 메탄올-에탄올-물로부터 재결정하여 24.84g(이론치의 41.5%)의 백색 고체 생성물을 수득한다. 융점 : 255 내지 258℃.

C₁₆H₂₃N₃O₂Cl₂에 대한 원소 분석.

계산치 : C53. 34 H6. 44 N : 11. 66

실측치 : C53. 04 H6. 44 N : 11. 61

[비교 실시예 6]

(3-아미노퀴누클리딘 : HC1=1 : 2, 피리딘 : 물=85 : 14) 4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메톡시벤즈아미드 하이드로클로라이드 수화물(1 : 1 : 1)

90ml의 피리딘과 20ml의 물중의 11g(0.0546mol)의 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산 및 8.5g(0.0425 mol)의 3-아미노퀴누클리딘 하이드로클로라이드 용액에 13g(0.063mol)의 DCC(이를 세척하기 위하여 10 ml의 피리딘 사용)를 가한다. 고체 N,N'-디사이클로헥실우레아가 침전되기 시작함에 따라 혼합물을 따뜻해진다. 추가로 20ml의 피리딘을 가하여 교반을 용이하게 한다. TLC(실시예 2 참조) 결과 많은 3-아미노퀴누클리딘 출발 물질이 존재함이 나타난다. 추가로 7g(0.034mol)의 DCC와 10ml의 피리딘을 반응 혼합물에 가한다. 혼합물을 실온에서 하루방동안 교반시키고 혼합물은 여전히 미반응 3-아미노퀴누클리딘을 함유한다. 반응 혼합물을 여과하여 N,N'-디사이클로헥실우레아를 제거한다(필터 케익은 물로 세척한다). 여액(및 세척액)을 합하여 오일(이는 냉각시키면 응고된다)로 농축시킨다. N,N'-디사이클로헥실우레아 케익을 3회 세척하고 세척수를 사용하여 대부분의 응고된 오일을 용해시키고 혼합물을 여과하여 미반응 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산을 제거한다. 여액을 수반물의 농염산으로 산성화시킨후 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하여 나머지 우레아를 제거하고 메틸렌 클로라이드를 버린다. 추가의 메틸렌 클로라이드와 50% 수성 수산화나트륨을 강한 염기성이 될때까지 차가운 수성층에 가한다. 층을 분리하고 수성층을 메틸렌 클로라이드로 한번 더 추출한다. 메틸렌 클로라이드층을 합하여, 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시킨후 활성 목탄으로 처리하고 여과한다. 여액을 증발시키고 발포성 잔사를 이소프로필 알코올에 용해시킨다. 용액을 냉각시키고 농염산(37%)으로 산성화시킨다. 아세톤을 가하여 추가의 고체를 침전시킨다. 슬러리를 여과하고 케익을 아세톤으로 2회 세척한후 건조시켜 10.14g(65.8%)의 표제 모노하이드로클로라이드 일수화물 염을 수득한다.

[실시예 7a 내지 d]

실시예 2의 공정에 따라서, 단, 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산을 4-아미노-5-브로모-2-메톡시벤조산, 4-아미노-2,5-디메톡시벤조산, 4-아미노-2-메톡시벤조산 및 5-클로로-4-(디메틸아미노)-2-메톡시벤조산으로 대체하여 다음 화합물을 수득한다.

- a) 4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-브로모-2-메톡시벤즈아미드 하이드로클로라이드,
- b) 4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-2,5-디메톡시벤즈아미드 하이드로클로라이드,
- c) 4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-2-메톡시벤즈아미드 하이드로클로라이드,
- 및 d) N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-4-(디메틸아미노)-2-메톡시벤즈아미드 하이드로클로라이드.

[실시예 8a 내지 b]

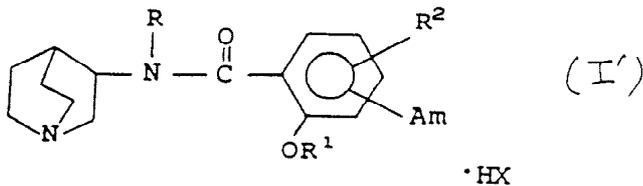
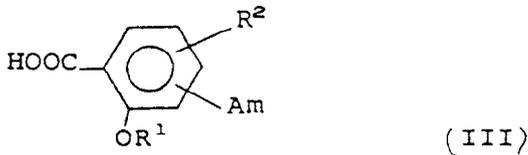
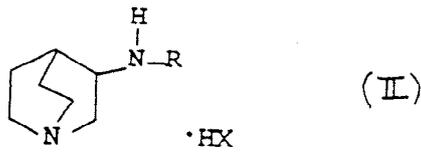
실시예 2의 공정에 따라서, 단, 3-아미노퀴누클리딘 모노 하이드로클로라이드를 3-(메틸아미노)퀴누클리딘 모노하이드로클로라이드, 3-(메틸아미노)퀴누클리딘 모노하이드로클로라이드로 대체하여 다음 화합물을 수득한다.

- a) 4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-N-메틸-클로로-2-메톡시벤즈아미드 하이드로클로라이드, 및
- b) 4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-N-메틸-5-클로로-2-메톡시벤즈아미드 하이드로클로라이드.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(II)의 3-아미노퀴누클리딘 산부가염을, 피리딘 : 물의 용적%비가 50 : 50 내지 90 : 10 인 피리딘-물 용액중에서 촉합제인 N,N'-디알킬 카보디이미드의 존재하에 약 0 내지 50℃에서 하기 일반식(III)의 아미노벤조산 유도체와 반응시켜 피리딘, 물, 하기 일반식(I')의 N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드 산부가염 및 부생성물인 N,N'-디알킬우레아로 이루어진 혼합물을 제조함을 특징으로 하는 방법.



상기식에서, R은 수소 또는 저급 알킬이고, X는 강한 무기산의 음이온이며, HX : 퀴누클리딘 질소의 당량비는 약 1 : 1이고, R¹은 저급알킬이며, R²은 수소, 할로 또는 저급알콕시이고, Am은 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 3-아미노퀴누클리딘 산부가염이 3-아미노퀴누클리딘 모노하이드로클로라이드인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 아미노벤조산 유도체가 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 3-아미노퀴누클리딘 산부가염이 3-아미노퀴누클리딘 모노하이드로클로라이드이고, 아미노벤조산 유도체가 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산이며, 제조된 벤즈아미드가 4-아미노-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-2-메톡시벤즈아미드 모노하이드로클로라이드인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 3-아미노퀴누클리딘 산부가염이 3-아미노퀴누클리딘 모노하이드로클로라이드이고, 아미노벤조산 유도체가 4-(N-메틸아미노)-5-클로로-2-메톡시벤조산이며, 제조된 벤즈아미드가 N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)-벤즈아미드 모노하이드로클로라이드인 방법.

청구항 6

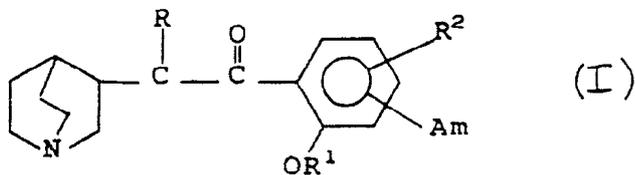
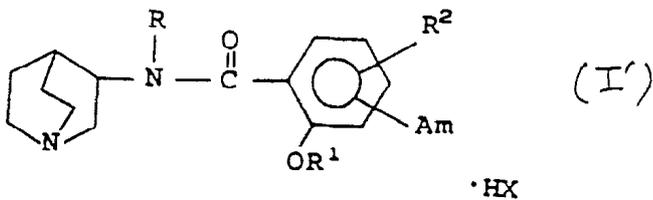
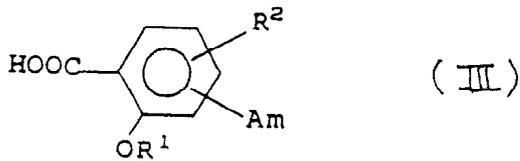
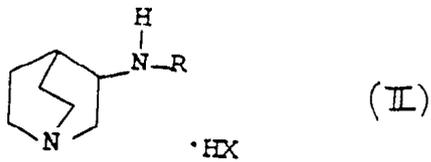
제1항에 있어서, N,N'-디알킬카보디이미드가 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 피리딘 : 물의 용적%비가 75 : 25 내지 75 : 15인 방법.

청구항 8

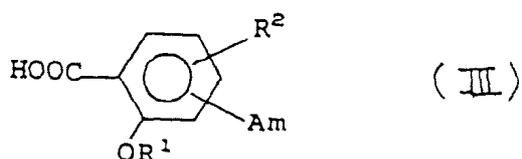
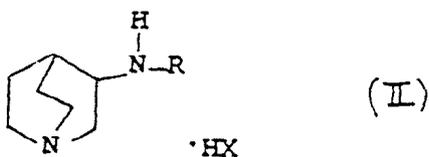
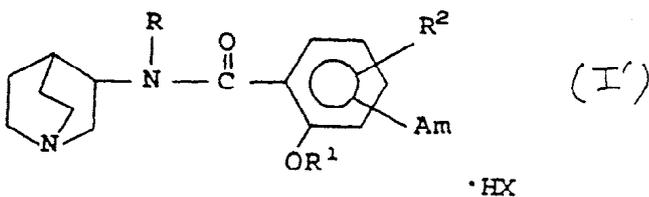
하기 일반식(III)의 3-아미노퀴누클리딘 산부가염을, 피리딘 : 물의 용적%비가 50 : 50 내지 90 : 10 인 피리딘-물 용액중에서 촉합제인 N,N'-디알킬카보디이미드의 존재하에 약 0 내지 50℃에서 하기 일반식(III)의 아미노벤조산 유도체와 반응시켜 피리딘, 물, 하기 일반식(I')의 N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일)아미노벤즈아미드 산부가염 및 부생성물인 N,N'-디알킬우레아로 이루어진 혼합물로 제조하고, 필요시 이 혼합물을 물로 희석하여 침전된 상기 벤즈아미드 산 부가염을 용해시키고, 부생성물인 N,N'-디알킬우레아를 분리하여 상기 벤즈아미드 산 부가염의 피리딘-물 용액을 수득하고, 감압하에서 필요시 물을 가하여 피리딘-물 공비 혼합물로서 피리딘을 제거하고 소량의 N,N'-디알킬우레아를 분리시킴으로써 상기 벤즈아미드 산 부가염의 수용액을 제조하고, 이 수용액에 강염기를 가하여 산 부가염을 중화시키고, 냉각시킨 다음 결정화시키고, 결정을 여과, 세척 및 건조시켜 하기 일반식(I')의 2-알콕시-N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일) 아미노벤즈아미드의 유리염기를 수득함을 특징으로 하는 방법.



상기식에서, R은 수소 또는 저급 알킬이고, X는 강한 무기산의 음이온이며, HX : 퀴누클리딘 질소의 당량비는 약 1 : 10이고, R¹은 저급알킬이며, R²은 수소, 할로 또는 저급알콕시이며, Am은 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

청구항 9

하기 일반식(II)의 3-아미노퀴누클리딘 산부가염으로 이루어진 수용액인 제1용액을 하기 일반식(III)의 아미노벤조산 유도체가 용해된 피리딘 용액이 제2용액과 혼합하여 피리딘 : 물의 용적%비가 50 : 50 내지 90 : 10인 제3용액을 제조하고, 여기에 거의 모든 상기 퀴누클리딘 염을 하기 일반식(I')의 N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일) 아미노벤즈아미드 산부가염으로 전환시키기에 충분한 양의 축합제인 N,N'-디알킬카보디이미드를 약 0 내지 50℃에서, 상기 벤즈아미드 산부가염으로 전환되는 시간 동안 가한 후, 여과시켜 부생성물인 N,N'-디알킬우레아를 제거하여 상기 N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일) 아미노벤즈아미드 산부가염의 피리딘-물 용액을 제조함을 특징으로 하여, 피리딘-물 용액중의 하기 일반식(I')의 N-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-일) 아미노벤즈아미드 산 부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, R은 수소 또는 저급 알킬이고, R¹은 저급알킬이고, R²은 수소, 할로 또는 저급알콕시이며, Am은 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이며, X는 강한 무기산의 음이온이고, H⁺ : 퀴누클리딘 질소의 당량비는 약 1 : 1이다.